

PORPHYRIN/INDIUM COMPLEX AND ANION-SENSITIVE MEMBRANE

Publication number: JP7258261
Publication date: 1995-10-09
Inventor: MATSUI YUICHI; YANAGI HIROYUKI
Applicant: TOKUYAMA CORP
Classification:
International: G01N27/333; C07D487/22; G01N27/333; C07D487/00;
(IPC1-7): C07D487/22; G01N27/333
European:
Application number: JP19940050778 19940322
Priority number(s): JP19940050778 19940322

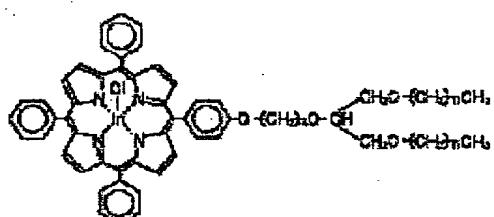
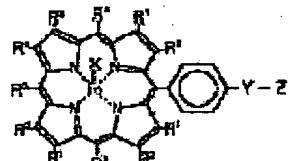
Report a data error here

Abstract of JP7258261

PURPOSE: To obtain a porphyrin/indium complex, comprising a specific chemical structure, having the ionic sensitivity to chloride ions in a biological humor, excellent in water resistance, sensitivity and selectivity and useful for an anion- sensitive membrane, etc.

CONSTITUTION: This porphyrin/indium complex is expressed by formula I [R<1> and R<2> each is H or a lower alkyl; R<2> is H or an (substituted)aryl; X is an atomic group forming a halide ion or a stable anion; Y is a 2-12C bivalent hydrocarbon; Z is a monovalent hydrophobic organic group] such as a compound expressed by formula II

Furthermore, this anion-sensitive membrane is obtained by comprising preferably 2-10wt.% complex in a polymeric compound such as PVC or PS and a plasticizer such as dioctyl phthalate.



三

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-258261

(43) 公開日 平成7年(1995)10月9日

(51) Int.Cl.
C 07 D 437/22
G 01 N 27/333識別記号
7019-4C

F I

技術表示箇所

G 01 N 27/30 3 3 1 C

審査請求 未請求 請求項の数4 OL (全25頁)

(21) 出願番号 特願平6-50778

(22) 出願日 平成6年(1994)3月22日

(71) 出願人 000003182

株式会社トクヤマ

山口県徳山市御影町1番1号

(72) 発明者 松井 裕一

山口県徳山市御影町1番1号 徳山曹達株式会社内

(72) 発明者 柳 裕之

山口県徳山市御影町1番1号 徳山曹達株式会社内

(54) 【発明の名称】 ポルフィリン/インジウム錯体及び陰イオン感応膜

(57) 【要約】

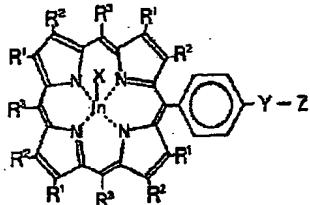
【構成】 本発明は、ポリ塩化ビニル、ポリスチレン等の高分子化合物及びジオクチルフルタレート、オルトニトロフェニルオクチルエーテル等の可塑剤よりなるマトリックス膜中に、2本または3本の直鎖疎水基よりなる疎水性有機基を有するポルフィリンインジウム錯体を該マトリックスに対して1重量%～20重量%含有することを特徴とする陰イオン感応膜である。

【効果】 本発明の陰イオン感応膜はポルフィリンのインジウム錯体を用いているためイオン選択性電極として用いた場合、生体液中のクロルイオン濃度を正確に測定可能である。更に、ポルフィリンに導入された疎水性有機基により長期に安定して陰イオン感応膜として使用可能である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式で表わされるポルフィリン／インジウム錯体。

【化1】

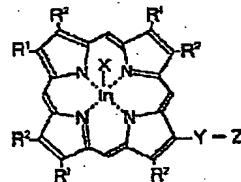


〔式中、R1、R2は水素原子または低級アルキル基、R3は水素原子、アリール基または置換アリール基、Xはハロゲンイオンまたは安定な陰イオンを形成する原子団、Yは主鎖にエーテル、エステル、またはアミド結合を有してもよい炭素数2～12の2価の炭化水素基、Zは2本または3本の直鎖疎水基を有する1価の疎水性有機基〕

【請求項2】 請求項1記載のポルフィリン／インジウム錯体、高分子化合物、および可塑剤を含有してなることを特徴とする陰イオン感応膜。

【請求項3】 下記一般式で表わされるポルフィリン／インジウム錯体。

【化2】



〔式中、R1、R2は水素原子または低級アルキル基、Xはハロゲンイオンまたは安定な陰イオンを形成する原子団、Yは主鎖にエーテル、エステル、またはアミド結合を有してもよい炭素数2～12の2価の炭化水素基、Zは2本または3本の直鎖疎水基を有する1価の疎水性有機基〕

【請求項4】 請求項3記載のポルフィリン／インジウム錯体、高分子化合物、および可塑剤を含有してなることを特徴とする陰イオン感応膜。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は溶液中のイオンの活量測定用のイオン選択性電極に使用する陰イオン感応膜並びにそれに用いる錯体に関する。詳しくは、イオン選択性電極の境界膜として使用した場合、塩素イオンに対して優れた感応性を有する陰イオン感応膜に関する。

【0002】

【従来の技術】 近年、イオン選択性電極を医療用に応用し、血液や尿等の生体液中に溶解しているイオン、例えばナトリウムイオン、カリウムイオン、塩素イオンなど

の定量を行う試みが盛んに行われている。これは、生体液中の特定のイオン濃度が生体の代謝反応と密接な関係にあることに基づいて該イオン濃度を測定することにより、高血圧症状、心臓疾患、腎疾患、神経障害等の種々の診断を行うものである。

【0003】 一般に、陰イオン選択性電極は、図1に示すように試料液に浸漬する部分（一般には底部）に境界膜として陰イオン感応膜12を設けて構成された筒状容器11中に、内部電解液13及び内部基準電極14を設けることにより基本的に構成される。

【0004】 かかるイオン選択性電極を用い、溶液中のイオンの活量の測定を行うためのイオン測定装置の代表的な構造を図2に示す。即ちイオン選択性電極21は塩橋22と共に試料溶液23に浸漬され、塩橋の他の一端は比較電極24と共に飽和塩化カリウム溶液26に浸漬される。両電極間の電位差はエレクトロメータ25で読み取られ、該電位差より試料溶液中の特定のイオン種のイオン活量を求めることができる。このようなイオン測定装置に用いる陰イオン選択性電極の性能は、それに用いる陰イオン感応膜の性能によって決定される。

【0005】 従来から、陰イオン、特に塩素イオンを選択性に検出するための陰イオン感応膜として種々の膜が提案されている、例えば、

- a) 塩化銀を主体とする固体成形膜
- b) ポリ塩化ビニル等の重合体、四級アンモニウム塩などの脂溶性陰イオンの塩及び可塑剤を混合して製膜した膜
- c) ポリ塩化ビニル等の重合体、有機スズ化合物等の有機金属化合物及び可塑剤を混合して製膜した膜
- d) ポリ塩化ビニル等の重合体、ポルフィリン錯体等の有機金属錯体及び可塑剤を混合して製膜した膜

等の膜が知られている。

【0006】 しかしながら、(a)のタイプの陰イオン感応膜を用いたイオン選択性電極は、溶液中に臭素イオン、シアニンイオン、チオシアニン酸イオン等が存在していると、これらイオンの影響で膜表面が化学変化するため電位が安定化しにくく、甚だしい場合には電位計測が不可能となる場合がある。また、種々の生体液等の測定においては、タンパク質等の影響を受け易く、やはり電位が安定しないという欠点がある。

【0007】 (b)のタイプの陰イオン感応膜を用いたイオン選択性電極は、応答が遅く、また、膜中のイオン感応物質が徐々に溶液中に溶解するため、電極寿命が短いという欠点がある。更に、硝酸イオン、チオシアニン酸イオン等の脂溶性のイオンに対する選択性が極端に悪いことが知られている。

【0008】 (c)のタイプの陰イオン感応膜を用いたイオン選択性電極は、クロロイオンに対する選択性に優れるものの、膜中の有機スズ化合物が徐々に加水分解され寿命が短いという欠点を有する。

【0009】(d)のタイプの陰イオン感応膜を用いたイオン選択性電極はクロルイオンに対して良好な選択性を示すものの、マトリックス膜に対する溶解性が低いため、寿命が短く、良好な応答性を示さない場合があるという欠点が知られている。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】従って、生体液中の塩素イオンを高感度かつ高選択性に測定可能なイオン選択性電極を与える陰イオン感応膜の開発が望まれていた。

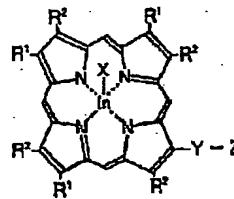
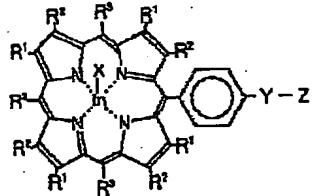
【0011】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、かかる問題点を解決し得る陰イオン感応膜を開発すべく鋭意研究を重ねた。その結果、特定のポルフィリン/インジウム錯体を含む膜状物が、塩素イオンに対して優れたイオン感応性を有し、且つ良好な耐水性を有し、これを陰イオン感応膜として用いることにより、長寿命でしかも塩素イオンを高感度かつ高選択性に測定可能なイオン選択性電極が得られることを見い出し本発明を完成するに至った。

【0012】即ち、本発明は、下記一般式で表わされる何れかのポルフィリン/インジウム錯体に関する。

【0013】

【化4】



【0014】【式中、R1、R2は水素原子または低級アルキル基、R3は水素原子、アリール基または置換アリール基、Xはハロゲンイオンまたは安定な陰イオンを形成する原子団、Yは主鎖にエーテル、エステル、またはアミド結合を有してもよい炭素数2～12の2価の炭化水素基、Zは2本または3本の直鎖疎水基を有する1価の疎水性有機基】他の発明は、上記ポルフィリン/インジウム錯体、高分子化合物、および可塑剤を含有してなることを特徴とする陰イオン感応膜に関する。

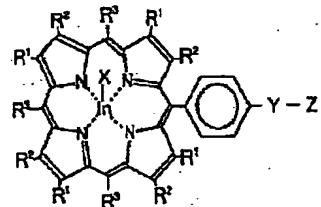
【0015】本発明の陰イオン感応膜の構成成分の1つはポルフィリンのインジウム錯体である。陰イオン感応

膜中に特定構造のポルフィリンのインジウム錯体を含有することが、陰イオン応答性を付与しかつ塩素イオンに対する選択性を飛躍的に向上させるために必須である。又、本発明で用いられるポルフィリン/インジウム錯体は分子中に2本または3本の直鎖疎水基を有しており、高分子化合物と可塑剤よりなるマトリックス膜への溶解性が高いという特長を有している。

【0016】本発明の陰イオン感応膜に用いるポルフィリン/インジウム錯体の1つは下記一般式で表わされる。

【0017】

【化4】



【0018】【式中、R1、R2は水素原子または低級アルキル基、R3は水素原子、アリール基または置換アリール基、Xはハロゲンイオンまたは安定な陰イオンを形成する原子団、Yは主鎖にエーテル、エステル、またはアミド結合を有してもよい炭素数2～12の2価の炭化水素基、Zは2本または3本の直鎖疎水基を有する1価の疎水性有機基】上記一般式で示されるポルフィリン/インジウム錯体のポルフィリンは、そのメソ位の1つにフェニル基が導入されており、合成する際に原料の入手が容易であり且つ収率が比較的良好であるため好適である。

【0019】上記一般式中R1、R2は水素原子または低級アルキル基である。水素原子である場合ポルフィリン合成時の収率が良く好適である。又、一般に低級アルキル基の導入によりポルフィリン/インジウム錯体の可塑剤への溶解性が向上する。

【0020】低級アルキル基としては炭素数1～4のアルキル基が挙げられるが、ポルフィリンの合成時の収率を勘査すると炭素数3以下であることが好ましい。炭素数が4の場合ポルフィリン合成時の収率が著しく低下する場合がある。好適に採用される低級アルキル基を例示すれば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等が挙げられる。R1、R2は同種である必要はないが、異種である場合ポルフィリン合成時に異性体が生成し収率が低下するため同種であることが望ましい。

【0021】上記一般式中R3で示される基は水素原子、アリール基または置換アリール基である。R3が水素原子、アリール基あるいは置換アリール基である場合ポルフィリンの合成が容易となるため好適に採用される。

【0022】該アリール基あるいは置換アリール基とし

では、アンスリル基、ナフチル基、フェニル基およびそれらの置換体がポルフィリン合成時の収率の観点から好適なものとして例示される。特に、ナフチル基、フェニル基およびそれらの置換体が、得られる陰イオン感応膜のクロルイオン応答性が向上する点からも最も好ましい。

【0023】前記アリール基に置換基を導入することにより、得られるイオン感応膜のクロルイオン選択性が向上する場合がある。導入する置換基は特に制限されないが、アルキル基、アルコキシ基、アシル基、ハロゲノ原子、シアノ基、ニトロ基等を用いることにより、得られる陰イオン感応膜のクロルイオン選択性が良好となる。特に、シアノ基、アルコキシ基はクロルイオン選択性の向上が著しいので最も好ましい。これらアルキル基、アルコキシ基、アシル基は炭素数4以下であることが望ましい。炭素数が4以上であるとポルフィリン/インジウム錯体のマトリックス膜への溶解性が悪くなる場合がある。

【0024】又、上記置換アリール基の置換基の数としては、合成の容易さを勘案すれば4以下であることが好ましく、さらにはポルフィリン合成時の収率の向上の観点から2以下が好適である。

【0025】前記一般式中R3で示されるアリール基あるいは置換アリール基として、好適なものを例示すれば以下のとおりである。即ち、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、2-クロロフェニル基、4-クロロ-1-ナフチル基、4-クロロ-2-ナフチル基、5-クロロ-1-ナフチル基、5-クロロ-2-ナフチル基、8-クロロ-1-ナフチル基、8-クロロ-2-ナフチル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-メトキシ-1-ナフチル基、4-メトキシ-2-ナフチル基、5-メトキシ-1-ナフチル基、5-メトキシ-2-ナフチル基、8-メトキシ-1-ナフチル基、8-メトキシ-2-ナフチル基、4-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、4-エトキシ-1-ナフチル基、4-エトキシ-2-ナフチル基、5-エトキシ-1-ナフチル基、5-エトキシ-2-ナフチル基、8-エトキシ-1-ナフチル基、8-エトキシ-2-ナフチル基、4-アセチルフェニル基、3-アセチルフェニル基、2-アセチルフェニル基、4-アセチル-1-ナフチル基、4-アセチル-2-ナフチル基、5-アセチル-1-ナフチル基、5-アセチル-2-ナフチル基、8-アセチル-1-ナフチル基、8-アセチル-2-

-ナフチル基、4-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、2-シアノフェニル基、4-シアノ-1-ナフチル基、4-シアノ-2-ナフチル基、6-シアノ-1-ナフチル基、6-シアノ-2-ナフチル基、8-シアノ-1-ナフチル基、8-シアノ-2-ナフチル基、4-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、2-ニトロフェニル基、4-ニトロ-1-ナフチル基、4-ニトロ-2-ナフチル基、5-ニトロ-1-ナフチル基、5-ニトロ-2-ナフチル基、8-ニトロ-1-ナフチル基、8-ニトロ-2-ナフチル基、3、5-ジクロロフェニル基、3、6-ジメトキシフェニル基、3、5-ジアセチルフェニル基等である。

【0026】前記一般式中Xは、ハロゲンイオンまたは安定な陰イオンを形成する原子団である。ハロゲンイオンまたは安定な陰イオンを形成する原子団は、本発明に用いるポルフィリン/インジウム錯体のインジウム原子の原子価を3価に保つために必要となる。一般に該インジウム原子の原子価が3価であることにより得られる陰イオン感応膜のクロル選択性が良好となる。

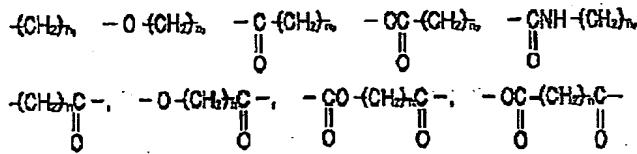
【0027】該ハロゲンイオンまたは安定な陰イオンを形成する原子団としては、公知のものが特に制限なく使用されるが、一般に好適に使用されるものを例示すれば以下のとおりである。即ち、フッ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、硝酸イオン、過塩素酸イオン、水酸イオン、チオシアノ酸イオン、酢酸イオン等である。特に、Xが塩素イオンである場合得られる陰イオン感応膜のクロル応答性が向上するため最も好適に用いられる。

【0028】前記一般式中Yで示される主鎖にエーテル、エステル、またはアミド結合を有してもよい炭素数2~12の2価の炭化水素基は、Zで示される基とポルフィリンユニットを結合するために必要である。ここでいう炭化水素基の炭素数とは、エステル結合、アミド結合に含まれる炭素原子を除いた数である。該炭素数が2未満であると疎水性有機基を有するポルフィリン化合物の合成が著しく困難となり好ましくない。また、該炭素数が12を越えると得られるポルフィリン化合物のマトリックス膜への溶解性が低下する。

【0029】前記一般式中Yで示される2価の炭化水素基としては上記条件を満たすものであれば特に制限されない。一般に合成時の収率を勘案してYとして望ましいものを例示すれば以下の通りである。

【0030】

【化5】



(但し、 n は2~12の整数)

【0031】上記例示の2価の炭化水素基中、nが2～10のものが原料の入手が容易であるため好適である。尚、本願明細書中において、具体的に示される2価の炭化水素基(Y)は、右端が2で示される1価の疎水性有機基と結合し左端がポルフィリン環側に結合する前記一般式中Zで示される2本または3本の直鎖疎水基を有する1価の疎水性有機基は、ポルフィリン/インジウム錯体の可塑剤への溶解性を飛躍的に高め、且つ良好なイオン応答性を発現するために必要となる。

【0032】該直鎖疎水基としては、n-オクチル基、n-デシル基、n-ドデシル基、n-テトラデシル基、n-ヘキサデシル基、n-オクタデシル基、ドコシル基、エチルオキシデシル基、ヘキシルオキシデシル基等の炭素数8～30の直鎖状の飽和炭化水素基が好ましいものとして挙げられる。炭素数が7以下である場合得られるポルフィリン／インジウム錯体の耐水性が不十分となる傾向にあり、また、炭素数が30を越えると得られるポルフィリン／インジウム錯体のマトリックス膜への溶解性が不十分となる傾向にある。尚、本発明でいう直鎖疎水基とは、完全に直鎖状のものに炭素数2個までの分枝を有する分枝状のものも含むものである。

【0033】上述の通り本発明に用いる1箇の疎水性有機基は2本または3本の直鎖疎水基を有するものである。該直鎖疎水基が1本であると得られる陰イオン感応膜の均一性が十分でなく、また4本以上になるとポルフ

ィリンの合成時の収率が著しく悪化する。

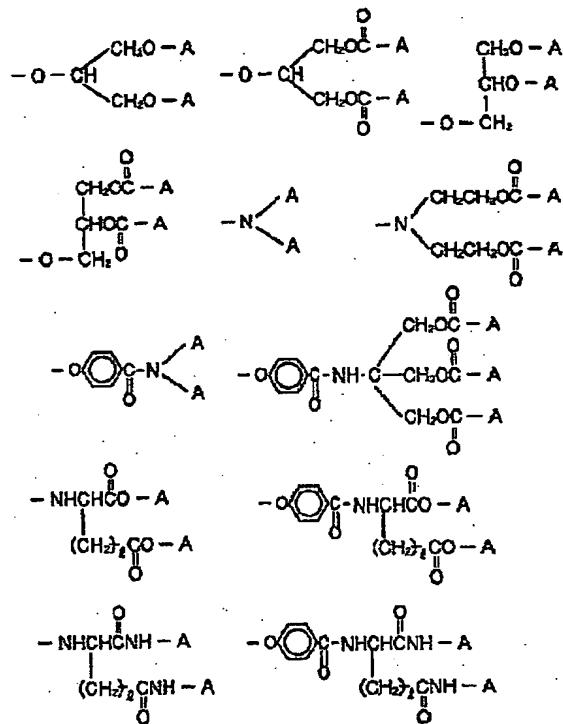
【○〇34】該疎水性有機基は2本または3本の直鎖疎水基を有するものであれば特にその構造は制限されないが、通常は2本または3本の直鎖疎水基とそれを連結する原子団とから構成される。該連結する原子団は3つまたは4つの反応性基を有する化合物（以下骨格化合物と略記する）から誘導されたものである場合に合成時の収率が向上するので好適である。

【○○三五】上記反応性基としては、アミノ基、ヒドロキシカルボニル基、ヒドロキシ基が合成時の収率が良好であるため好ましく、これら反応性基を有する骨格化合物としては、アンモニア、グリセリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン等が合成時の収率が良好であり且つ得られるポルフィリンの安定性が良好であるため好適に用いられる。尚、直鎖疎水基と骨格化合物の反応性基との間に更にカルボニル基やアミノ基等を、又骨格化合物の反応性基と前記2価の炭化水素基との間にオキシベンゾイル基等を介在させててもよい。

【0036】本発明における2本または3本の直鎖疎水基を有する1価の疎水性有機基について、合成時の収率の観点から好適なものを以下に具体的に示す。

[0037]

【化6】

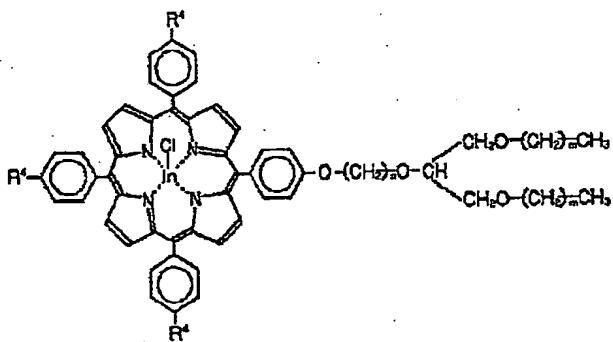


【0038】(但し、Aはエーテル結合を有してもよい
炭素数8～30の直鎖疎水基、Iは1または2の整数)
前記一般式中Aで示される直鎖疎水基として一般に好適
に使用されるものを例示すれば、n-オクチル基、n-
デシル基、n-ドデシル基、n-テトラデシル基、n-
ヘキサデシル基、n-オクタデシル基、ドコシル基、エ
チルオキシデシル基、ヘキシルオキシデシル基等が挙げ
られる。

【0039】前記一般式中、R1、R2、R3、X、Yお
よびZで示される基はどのような組み合わせであっても
良いが、得られるイオン感応膜の安定性、クロルイオン
選択性、合成時の収率の良さ、原料入手の容易さを勘案
すると、下記一般式で表されるポルフィリン/インジウ
ム錯体が好ましい。

【0040】

【化7】



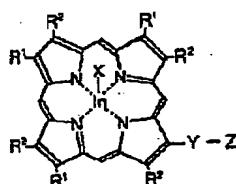
【0041】即ち、上記一般式中、R4はハロゲン基、
または炭素数4以下のアルコキシル基である場合クロル
イオン選択性の向上が著しく且つポルフィリン環合成時
の収率が良い。又、nが2～10のものが原料の入手が
容易である。更に又、mが8～18のものがマトリック
ス膜との相溶性に優れる。

【0042】本発明のイオン感応膜に用いるポルフィリ

ン/インジウム錯体の他の1つは下記一般式で表わされ
る。

【0043】

【化8】

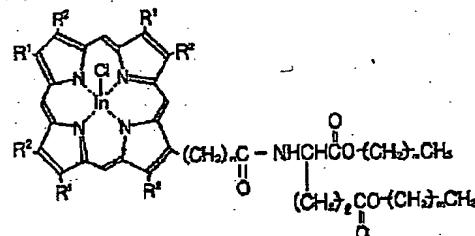


【0044】上記一般式中、R1、R2、X、YおよびZで示される基については、前述したもう一方のポルフィリン／インジウム錯体で例示されたものがそのまま制限なく採用される。

【0045】上記一般式中、R1、R2、X、YおよびZで示される基はどのような組み合わせであっても良いが、得られるイオン感応膜の安定性と合成時の収率の良さを勘案すると、下記一般式で表されるポルフィリン／インジウム錯体が好ましい。

【0046】

【化9】



【0047】即ち、上記一般式中、R1、R2はメチル基、エチル基等の低級アルキル基が、nは1～3のものが合成時の収率が良い。更に又、mは8～18のものがマトリックス膜との相溶性に優れる。上記一般式中1は1または2である。

【0048】本発明の陰イオン感応膜は、含有するポルフィリン／インジウム錯体中に陰イオンと特異的な相互作用を行なうインジウム原子と、2本または3本の直鎖疎水基を有するため、可塑剤への溶解性が高くかつ良好なイオン応答性を有する。また、直鎖疎水基がポルフィリンに対して非対称に導入されることにより、ポルフィリン／インジウム錯体の結晶性が低下し陰イオン感応膜中で相分離することなく長期に安定して使用可能となる。

【0049】本発明のポルフィリン／インジウム錯体の合成方法は一般に公知の方法を組合わせて合成することができるが、次に示す方法が効率良く合成できるため好適に採用される。

【0050】最初に、ヒドロキシ基を有するポルフィリンを合成する。合成方法としては、ビロール、置換ベンズアルデヒド、ヒドロキシベンズアルデヒドを2:1:1の割合（モル比）でプロピオン酸に溶解し5時間加熱還流する方法が好適に用いられる。反応後得られた固体をシリカゲル粒子と展開溶媒を用いてカラム精製することによりヒドロキシ基を有するポルフィリンが得られる。ここで用いる展開溶媒としてはクロロホルム、アセ

トン、メタノール、酢酸エチル等の公知の溶媒が単独あるいは2種以上混合した形で用いられる。得られたポルフィリンは一般に紫色の固体であり金属光沢を示すことが多い。

【0051】得られたポルフィリンは、薄層クロマト（以下TLCと略記する）分析で単一のピークを示すことより、純粋な化合物であることが確認される。TLC分析に用いる担体としてはシリカゲルあるいはアルミナがまた展開溶媒としてはクロロホルム、アセトン、メタノール、酢酸エチル等の公知の溶媒が単独あるいは2種以上混合した形で用いられる。更に、プロトンNMRの8.9 ppmのビロール環に基づくピーク、7.6～8.2 ppmのベンゼン環に基づくピークよりその構造が確認される。また、アセトニトリル溶液の紫外可視吸光スペクトル分析を行なった際の400 nm付近の強い吸収と、蛍光分析を行なった際の700 nm付近の発光（励起波長400 nm）よりポルフィリン環の生成を確認できる。

【0052】次に、公知の合成方法の組み合わせにより合成された疎水性有機基を有する1価の有機化合物（以下疎水性有機化合物と略記する）と上記ヒドロキシ基を有するポルフィリンを反応させ、疎水性有機基を有するポルフィリンを合成する。合成方法としては、公知の方法が採用可能であるが、ヒドロキシ基を有するポルフィリンとプロモアルキル基を有する疎水性有機化合物とを両者が可溶な有機溶媒に溶かし、そこに適当なアルカリ性塩を添加し加熱還流する方法が好適に採用される。両者が可溶な有機溶媒としてはアセトン、ジメチルフォルムアミド、ジメチルアセトアミド、エタノール等が用いられる。アルカリ性塩としては水酸化カリウム、炭酸カリウム等が好適に採用される。

【0053】反応後得られた固体をシリカゲル粒子と展開溶媒を用いてカラム精製することにより疎水性有機基を有するポルフィリンが得られる。ここで用いる展開溶媒としてはクロロホルム、アセトン、メタノール、酢酸エチル等の公知の溶媒が単独あるいは2種以上混合した形で用いられる。得られたポルフィリンは一般に紫色の固体であり金属光沢を示すことが多い。また、一般に疎水性有機基の導入によりポルフィリンの融点が下がると共に有機溶媒への溶解性が向上する。

【0054】得られたポルフィリンは、TLC分析で単一のピークを示すことより、純粋な化合物であることが確認される。TLC分析に用いる担体としてはシリカゲルあるいはアルミナがまた展開溶媒としてはクロロホルム、アセトン、メタノール、酢酸エチル等の公知の溶媒が単独あるいは2種以上混合した形で用いられる。更に、プロトンNMRの8.9 ppmのビロール環に基づくピーク、7.6～8.2 ppmのベンゼン環に基づくピークおよび0.8 ppm～1.6 ppmの直鎖アルキル基に基づくピークよりその構造が確認される。

【0055】最後に、疎水性有機基を有するポルフィリンを公知の方法によりインジウムイオンと反応させ本発明に用いるポルフィリンのインジウム錯体が合成できる。合成方法としては公知の方法が使用可能であるが、ポルフィリンとインジウム塩を溶媒中で加熱還流する方法が好適に採用される。用いるインジウム塩としては、塩化インジウム、酢酸インジウム、トリシアセチルアセトナトイジウム等が好適に採用される。また、反応溶媒としては原料が可溶なものであれば公知の溶媒が使用可能であるが、一般に、酢酸、エタノール、ピリジン、ジメチルフルムアミド等が好適に採用される。

【0056】反応後得られた固体をシリカゲル粒子と展開溶媒を用いてカラム精製することにより本発明で用いるポルフィリン/インジウム錯体が得られる。ここで用いる展開溶媒としてはクロロホルム、アセトン、メタノール、酢酸エチル等の公知の溶媒が単独あるいは2種以上混合した形で用いられる。得られたポルフィリン/インジウム錯体は一般に青紫色の固体または粘稠な液体である。融点は含有する直鎖疎水基の炭素数に依存しており、炭素数が14以下の場合は室温以下であり、炭素数が15以上の場合は40°Cから80°Cの範囲であることが多い。一般に水には不溶であるが、ほとんどの有機溶媒に溶解する。

【0057】得られたポルフィリン/インジウム錯体はTLC分析で單一のピークを示すことより、純粹な錯体であることが確認される。TLC分析に用いる担体としてはシリカゲルあるいはアルミナがまた展開溶媒としてはクロロホルム、アセトン、メタノール、酢酸エチル等の公知の溶媒が単独あるいは2種以上混合した形で用いられる。また、得られたポルフィリン/インジウム錯体アセトニトリル溶液の蛍光分析を行った際、原料には観察された700nm付近の発光(励起波長400nm)が消失することによりポルフィリン/インジウム錯体の生成を確認できる。更に、得られたポルフィリン/インジウム錯体のインジウム元素分析を行うことにより化合物の組成が決定できる。元素分析は公知の方法が採用可能であるが、適当な溶媒に溶かした後誘導結合プラズマ発光分光分析(以下ICPと略記する)する方法が好適に採用される。

【0058】本発明の陰イオン感応膜においてポルフィリン/インジウム錯体は後述する高分子化合物と可塑剤によりなるマトリックス膜に対して1重量%~20重量%の範囲、好ましくは2重量%~10重量%の範囲で含有することが望ましい。ポルフィリン/インジウム錯体が1重量%より少ない場合には、イオンに対する応答性が低下する傾向がある。また、20重量%より多い場合には、ポルフィリン/インジウム錯体が析出する傾向があり、時にはポルフィリン/インジウム錯体の相と高分子の相とに相分離を起こし膜状物が不均一になる場合がある。

【0059】本発明の陰イオン感応膜の構成成分の他の1つは高分子化合物である。本発明の陰イオン感応膜中に高分子化合物が存在することにより、膜としての形状が保持されると共に、ポルフィリン/インジウム錯体を膜中に固定化することが可能となる。

【0060】本発明の陰イオン感応膜は、通常水溶液中で使用されるため、高分子化合物は水に溶解しないものであることが好ましい。本発明で使用される高分子化合物として好適なものを例示すると、例えば、塩化ビニル、臭化ビニル、塩化ビニリデン等のハロゲン化ビニルの単独重合体または共重合体；スチレン、クロロスチレン、ブロモスチレン等のスチレン及びその置換体の単独重合体または共重合体；アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル等のアクリル酸エステルまたはメタクリル酸エステルの単独重合体または共重合体；酢酸ビニル等のビニルエステルの単独重合体または共重合体；ブタジエン、インプレン等のジエン系重合体またはこれらジエンとスチレン、アクリロニトリル等との共重合体；ポリウレタン類；シロキサン重合体または共重合体；酢酸セルロース、硝酸セルロース等の繊維素誘導体が挙げられる。特に、ハロゲン化ビニルの単独重合体または共重合体、または、シロキサン重合体または共重合体が本発明の陰イオン感応膜を生体液中で使用した場合に寿命が長く好適である。

【0061】本発明の陰イオン感応膜の構成成分の更に他の1つは可塑剤である。可塑剤の存在により陰イオン感応膜が柔軟性を持ち操作性が向上すると共に、イオンに対する応答性が向上する。

【0062】該可塑剤は特に限定されず公知のものを使用できるが、好適に使用できるものを例示すれば以下の通りである。即ち、ジメチルフタレート、ジエチルフタレート、ジオクチルフタレート、等のフタル酸エステル類；ジオクチルアジペート、ジオクチルセバケート等の脂肪酸エステル類；オルトニトロフェニルオクチルエーテル、オルトニトロフェニルフェニルエーテル、2-フルオロ-2'ニトロフェニルエーテル等のオルトニトロフェニルエーテル類である。更に好ましくは、ジオクチルフタレート、または、ジオクチルアジペートを用いた場合に得られる陰イオン感応膜のクロロイオン選択性が良好である場合が多く好適に採用される。

【0063】これらの可塑剤の添加量は陰イオン感応膜の使用目的に応じて適宜選択すればよいが、一般には高分子化合物100重量部に対して可塑剤を30~300重量部の範囲で選べば好適である。

【0064】本発明の陰イオン感応膜の製造方法は従来公知の方法が採用される。一般に好適に採用される代表的な製造方法を例示すれば次の通りである。

【0065】前記ポルフィリン/インジウム錯体を高分子化合物、可塑剤と共に有機溶媒に溶解し、該溶液を板状面に塗布または流し込んだ後、有機溶媒を蒸発せしめ

て陰イオン感応膜とする方法が挙げられる。上記有機溶媒としては、高分子化合物、可塑剤及びポルフィリン／インジウム錯体を溶解するものであれば公知のもののがなんら制限されず使用し得る。一般に好適に用いられる有機溶媒を具体的に例示すれば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ベンゼン、トルエン等が挙げられる。

【0066】上記に示した方法により得られる陰イオン感応膜は、一般に青紫色の均一な膜となる。本発明の陰イオン感応膜の膜厚は、用いる構成成分の量と膜面積を調製することにより制御可能であるが、イオン選択性電極として使用する際の操作性を勘案して1μm～1mmの範囲であることが望ましい。

【0067】本発明の方法により得られる陰イオン感応膜が適用可能なイオン選択性電極は、公知の構造を有するものが特に制限なく採用される。一般には、試料溶液に浸漬する部分の少なくとも一部が前記陰イオン感応膜で構成された容器内に内部標準電極、及び内部電解液を内蔵した構造が好適である。例えば代表的な態様としては前記の図1に示した構造がある。即ち、図1のイオン選択性電極は、電極筒体1-1の低面部に陰イオン感応膜1-2を接着して構成される容器内に、内部電解液1-3が満たされ、且つ内部基準電極1-4を設けてなるものである。なお、1-5は液シール用のOリングである。

【0068】該電極においては、陰イオン感応膜以外の材質等は特に制限されず、従来のものが限定なく採用される。例えば電極筒体の材質としては、ポリ塩化ビニル、ポリメタクリル酸メチル等、内部電解液としては塩化ナトリウム水溶液、塩化カリウム水溶液等、内部基準電極としては白金、金、カーボングラファイトなどの導電性物質あるいは銀-塩化銀、水銀-塩化水銀等の難溶性金属塩化物等が使用される。

【0069】本発明の方法によって得られる陰イオン感応膜を適用し得るイオン選択性電極は、図1に示した構造に限定されず、前記陰イオン感応膜を有する電極であればいかなる構造であってもよい。他のイオン選択性電極の好適なものを例示すれば、金、白金、グラファイト等の導電体あるいは、塩化銀、塩化水銀等のイオン導体に前記陰イオン感応膜を直接貼付けて構成されるイオン選択性電極等である。

【0070】また、かかる陰イオン感応膜を使用したイオン選択性電極は公知の方法で使用することができる。例えば、前記した図2に示すような使用態様が基本的である。即ち、イオン選択性電極2-1は、塩橋2-2と共に試料溶液2-3中に浸漬され、塩橋の他の一端は比較電極2-4と共に飽和塩化カリウム溶液2-6に浸漬される。上記比較電極としては一般に公知のものが採用されるが、公的に使用されるものを例示すれば、カロメル電極、銀-塩化銀電極、白金板、カーボングラファイト等であ

る。

【0071】

【発明の効果】本発明で得られる陰イオン感応膜は、イオン感応部分がポルフィリンのインジウム錯体で構成されているため、血液、尿等の生体液中に存在する炭酸水素イオン、リン酸イオン、硝酸イオン等の妨害イオンに対して塩素イオンの応答性が著しく高く、これをイオン選択性電極の陰イオン感応膜として使用することにより、血液、尿等の生体液中の塩素イオンの定量を極めて正確に行うことが可能である。更に、ポルフィリン／インジウム錯体中に2本または3本の長鎖アルキル基が存在するためにマトリックス膜への溶解性が非常に高い。従って、高濃度に膜中に含有することが可能であるため、生体液中の塩素イオンの定量を長期にわたって安定に測定することが可能である。以上の点より、本発明の陰イオン感応膜の工業的価値は極めて大きい。

【0072】

【実施例】以下に本発明をさらに具体的に説明するために実施例を挙げるが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0073】尚本実施例中において、プロトンNMRを¹H NMRと略記する。また、本実施例中のポルフィリン／金属錯体の組成比とは、高分子化合物及び可塑剤よりなるマトリックス膜に対するポルフィリン／金属錯体の重量比（重量%）である。

【0074】製造例1

(1) 2 lの三口フラスコにプロピオン酸1 lを入れ、そこにローヒドロキシベンズアルデヒド13.2g(O.1mol)、ベンズアルデヒド30.5ml(O.3mol)およびピロール28ml(O.4mol)を加えた。30分加熱還流した後、溶液温度を100°Cまで下げ、減圧下に溶媒を留去した。残渣をメタノール中に入れ超音波洗浄器で洗浄した。続いて温水(95°C)で2回洗浄し、再びメタノール洗浄し乾燥した。乾燥後、クロロホルム／アセトン(14:1)混合溶媒によりシリカゲルカラム精製を2回おこなった。流出分を集め溶媒を減圧下に留去し残渣をカラム精製(シリカゲル、クロロホルム／アセトン=20:1)した。1回の精製では十分でなかったため再び同じ条件でカラム精製を行い金属光沢を有する紫色固体3.9g(収率3.1%)を得た。

【0075】精製物の¹H NMR(CDCl₃中、TMSを基準(0.00ppm)とする。)及びTLC分析(シリカゲル薄層、展開液クロロホルム／アセトン=14/1)を行い、次に示す結果を得た。

【0076】¹H NMR: 7.5～8.5ppm(w: 19H、フェニル-H)、8.9ppm(s: 8H、ピロール-H)

TLC:

R_f値: 0.81、シングルピーク

(2) 5-*p*-ヒドロキシフェニル-10, 15, 20-トリフェニルポルフィリン3, 4 g (5, 4 mmol) と 1, 3-ジドデシル-2-(4-ブロモブチル)グリセリン3, 04 g (5, 4 mmol) およびジメチルホルムアミド70 ml を100 ml のナス型フラスコにいれオイルバス中90°Cで搅拌した。そこに、50重量%水酸化カリウム水溶液0, 8 g (5, 9 mmol) を注ぎそのまま3時間反応させた。反応物を800 ml の水にあけ、メチレンクロライド300 ml で抽出した。液相分離紙で脱水後溶媒を減圧留去し残渣をカラム精製（シリカゲル、クロロホルム/アセトン（30:1））し紫紺色固体4, 0 g (収率67%)を得た。精製物の¹H NMR (CDCl₃中、TMSを基準 (0, 0 ppm) とする。) 及びTLC分析（シリカゲル薄層、展開液クロロホルム/アセトン=14/1）を行い、次に示す結果を得た。

【0077】¹H NMR: 0, 9 ppm (w: 6H, C-CH₃)、1, 0~2, 1 ppm (m: 4OH, CH₂)、3, 3~3, 9 ppm (m: 11H, O-C

H)、4, 2 ppm (t: 2H, フェニル-O-C H)、7, 5~8, 5 ppm (m: 19H, フェニル-H)、8, 9 ppm (s: 8H, ビロール-H)

TLC:

R_f 値: 0, 92, シングルピーク

(3) 上記で得られたポルフィリン0, 4 g (0, 36 mmol) を酢酸100 ml と共に200 ml の三角フラスコに入れた。そこに酢酸ナトリウム0, 23 g (2, 88 mmol) と三塩化インジウム・4水塩0, 528 g (1, 80 mmol) を加え2時間加熱還流した。放冷後、酢酸を減圧留去した。残渣をクロロホルム溶液として塩酸で洗浄し溶媒を減圧留去した後カラム精製（シリカゲル、クロロホルム/メタノール（99/1））し青紺色固体360 mg (収率79%)を得た。【0078】得られたポルフィリン/インジウム錯体の構造を表1に示す。

【0079】

【表1】

表1

製造No.	ポルフィリン/インジウム錯体の構造
1	

【0080】精製物のTLC分析（シリカゲル薄層、展開液クロロホルム/メタノール=99/1）及びインジウム元素分析（ジクロロエタン溶媒でICP発光分析）を行い、次に示す結果を得た。

【0081】TLC:

R_f 値: 0, 20, シングルピーク

インジウム元素分析:

インジウム含量: 9, 0 重量% (計算値 9, 13%)

製造例2 (製造No. 2~10)

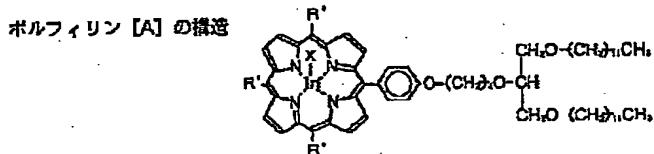
製造例1と同様にして、表2に示すアルデヒド化合物とローヒドロキシベンズアルデヒド及びビロールを用いてポルフィリンを合成した。更に製造例1と同様にして1, 3-ジドデシル-2-(4-ブロモブチル)グリセリンと反応させた後、ポルフィリン/インジウム錯体を合成した。得られたポルフィリン/インジウム錯体の構造とインジウム元素分析結果を表2に併せて記す。

【0082】

【表2】

表2

製 造 N. o.	アルデヒド化合物	ボルフィリン [A]		インジウム含量 (重量%)	
		R'	X	測定値	計算値
2	p-メチルベンズアルデヒド	CH ₃ -	Cl	8.7	8.83
3	p-エチルベンズアルデヒド	CH ₂ CH ₃ -	Cl	8.6	8.56
4	p-メトキシベンズアルデヒド	CHO-	Cl	8.5	8.52
5	p-ブロキシベンズアルデヒド	CH ₂ HO-	Na	7.7	7.76
6	p-メチルカルボニル ベンズアルデヒド	CH ₃ CO-	Br	8.0	8.04
7	o-クロロベンズアルデヒド	Cl C ₆ H ₄ -	SCN	8.2	8.30
8	m-クロロベンズアルデヒド	Cl C ₆ H ₄ -	I	8.0	7.90
9	p-ニトロベンズアルデヒド	NO ₂ -	Cl	8.0	7.97
10	p-シアノベンズアルデヒド	CN-	CN	8.6	8.67



[0083] 製造例3 (製造No. 11~16)

(1) 21の三口フラスコにプロピオン酸1lを入れ、そこにp-ヒドロキシカルボニルベンズアルデヒド14.9g(0.1mol)、ベンズアルデヒド30.5ml(0.3mol)およびピロール28ml(0.4mol)を加えた。30分加熱還流した後、溶液温度を100°Cまで下げ、減圧下に溶媒を留去した。残渣をメタノール中に入れ超音波洗浄器で洗浄した。続いて温水(95°C)で2回洗浄し、再びメタノール洗浄し乾燥した。洗浄により固体の色は黒褐色から黒紫色に変化した。乾燥後、クロロホルム/アセトン(14:1)によりシリカゲルカラム精製を2回おこなった。濁出分を集め溶媒を減圧下に留去し残渣をカラム精製(シリカゲル、クロロホルム/アセトン=20:1)し紫色固体4.3g(収率5.1%)を得た。

【0084】精製物の ^1H NMR (CDCl_3 中、TM Sを基準 ($0, 0.0 \text{ ppm}$) とする。) 及びTLC分析

(シリカゲル薄層、展開液クロロホルム／アセトン = 1/4, 1) を行い、次に示す結果を得た。

[0085] ^1H NMR: 7. 6~8. 6 ppm (w: 19H, フェニル-H) , 8. 9 ppm (s: 8H, ピロール-H)

TLC:

Rf 値: 0.78、シングルピーク

(2) 5- μ -ヒドロキシカルボニルフェニル-1-O-15, 20-トリフェニルボルフィリン3. 4 g (5. 4 mmol) と表3に示す疎水性有機化合物5. 4 mmol をジクロヘキシルカルボジimid 1. 24 g (6 mmol) と共にジメチルホルムアミド100 ml 中に入れ、氷冷下に1時間室温で12時間攪拌した。反応物を800 ml の水にあけ、メチレンクロライド300 ml で抽出した。液相分離滤紙で脱水後溶媒を減圧留去し残渣をカラム精製 (シリカゲル、クロロホルム/アセトニン (3:0:1)) しボルフィリンを得た。更に、製造例

1と同様にして、ポルフィリンをインジウム錯体とした。得られたポルフィリン／インジウム錯体の構造とインジウム元素分析結果を併せて表3に示す。

[0086]

【表3】

表3

[0087] 製造例4 (製造No. 17~21)

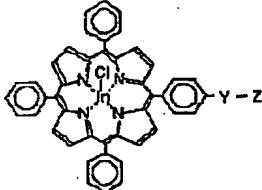
5-p-ヒドロキシフェニル-10, 15, 20-トリフェニルボルフィリン4. 0 g (5. 4 mmol) と表4に示す疎水性有機化合物5. 4 mmol をジシクロヘキシリカルボジミド1. 24 g (6 mmol) と共にジメチルホルムアミド100 ml 中に入れ、氷冷下に1時間、引き続き室温で12時間攪拌した。反応物を80 ml の水にあけ、メチレンクロライド300 ml で抽

出した。液相分離濾紙で脱水後溶媒を減圧留去し残渣をカラム精製（シリカゲル、クロロホルム／アセトン（30:1））ボルフィリンを得た。製造例1と同様にして、上記ボルフィリンをインジウム錯体とした。得られたボルフィリン／インジウム錯体の構造とインジウム元素分析結果を併せて表4に示す。

[0088]

〔表4〕

表4

製番 No.	疏水性有機化合物			インジウム含有量 (重量%)	
		Y	Z	測定値	計算値
17	N,N-ビス(ラウロイルオキシエチル)-p-カルボキシブチルオキシベンズアミド	$\text{O}-\text{C}(\text{CH}_2)_4-\text{C}(=\text{O})$	$\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_2)_1\text{CH}_3$	8.0	7.94
18	N-(カルボキシバレリル)グルタミン酸ジデシルエステル	$\text{O}-\text{C}(\text{CH}_2)_4-\text{C}(=\text{O})$	$\text{O}-\text{NHCHCO}(\text{CH}_2)_1\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_2)_1\text{CH}_3$	8.3	8.39
19	N-(p-カルボキシプロピルオキシベンゾイル)グルタミン酸ジペタデシルエステル	$\text{O}-\text{C}(\text{CH}_2)_4-\text{C}(=\text{O})$	$\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{NHCHCO}(\text{CH}_2)_1\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_2)_1\text{CH}_3$	7.6	7.57
20	N-(カルボキシプロピオニル)グルタミン酸ジデシルアミド	$\text{O}-\text{C}(\text{CH}_2)_4-\text{C}(=\text{O})$	$\text{O}-\text{NHCHCONH}(\text{CH}_2)_1\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CNH}(\text{CH}_2)_1\text{CH}_3$	8.7	8.79
21	N-(p-カルボキシデシルオキシベンゾイル)グルタミン酸ジステアリルアミド	$\text{O}-\text{C}(\text{CH}_2)_4-\text{C}(=\text{O})$	$\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{NHCHCONH}(\text{CH}_2)_1\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CNH}(\text{CH}_2)_1\text{CH}_3$	6.7	6.71

【0089】製造例5(製造No. 22)

(1) ジ(3,4-ジエチルビロール)メタン3.87g(15mmol)、p-ヒドロキシベンズアルデヒド1.22g(10mmol)、ベンズアルデヒド1.06g(10mmol)、p-トルエンスルホン酸1:1.4g(6mmol)、メタノール300mlを室温で2時間搅拌した、クロラニル5.9g(24mmol)のテトラヒドロフラン溶液60mlを加え、室温で1時間搅拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲル/クロロホルムでカラム精製し紫色固体1.3g(収率28%)を得た。

【0090】精製物の ^1H NMR(CDCl_3 中、TM Sを基準(0.00ppm)とする。)及びTLC分析(シリカゲル薄層、展開液クロロホルム/アセトン=1.4/1)を行い、次に示す結果を得た。

【0091】 ^1H NMR: 1.7~2.1ppm(t;

2.4H, $\text{C}-\text{CH}_3$)、3.9~4.4ppm(q:1.6H, CH_2)、7.5~8.5ppm(m:9H, フェニル-H)、10.1ppm(s:2H, $\text{C}=\text{O}-\text{C}$)

TLC:

R_f 値: 0.75、シングルピーク

(2) 5-(4-ヒドロキシフェニル)-15-フェニルオクタエチルポルフィリン0.19g(0.3mmol)、1,3-ジデシル-2-(4-ブロモブチル)グリセリン0.17g(0.3mmol)、ジメチルフルムアミド10mlを90°Cに加熱した、50重量%水酸化カリウム水溶液0.05g加え、3時間搅拌した。反応物を100ml水に加え、塩化メチレンで抽出した。溶媒を減圧留去し、シリカゲル/クロロホルムでカラム精製し紫色固体0.11g(収率32%)を得た。

【0092】精製物の¹H NMR (CDCl₃中, TMSを基準 (0.00 ppm) とする。) 及びTLC分析 (シリカゲル薄層、展開液クロロホルム/アセトン = 1/4/1) を行い、次に示す結果を得た。

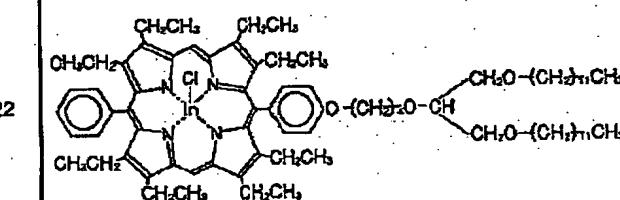
【0093】0.9 ppm (w: 6H, C-CH₃)、1.0~1.7 ppm (m: 40H, CH₂)、1.7~2.1 ppm (t: 24H, C-CH₃)、3.3~3.9 ppm (m: 11H, O-CH)、3.9~4.4 ppm (m: 18H, CH₂及びフェニル-O-C H)、7.5~8.5 ppm (m: 9H, フェニル-H)、10.1 ppm (s: 2H, C=CH-C)

TLC:

R_f 値: 0.61、シングルピーク

(3) 上記ポルフィリン 100 mg を製造例1と同様に

表5

製造No.	ポルフィリン/インジウム錯体の構造
22	

【0097】製造例6 (製造No. 23~26)
 5-(4-ヒドロキシフェニル)-15-フェニルオクタエチルポルフィリン 0.19 g (0.3 mmol)、表6に示す疎水性有機化合物 0.3 mmol、ジメチルフォルムアミド 10 ml を 90°C に加熱した。50% 水酸化カリウム水溶液 0.05 g 加え、3時間攪拌した。反応物を 100 ml 水に加え、塩化メチレンで抽出

してインジウム錯体とし、青紫色固体 9.0 mg (収率 8.0%) を得た。

【0094】精製物のTLC分析 (シリカゲル薄層、展開液クロロホルム/メタノール = 99/1) 及びインジウム元素分析 (ジクロロエタン溶媒でICP発光分析) を行い、次に示す結果を得た。

【0095】TLC:

R_f 値: 0.18、シングルピーク

インジウム元素分析:

インジウム含量: 8.5 重量% (計算値 8.63%)
 得られたポルフィリン錯体の構造を表6に示す。

【0096】

【表6】

した。溶媒を減圧留去し、シリカゲル/クロロホルムでカラム精製しポルフィリンを得た。製造例1と同様にして、上記ポルフィリンをインジウム錯体とした。得られたポルフィリン/インジウム錯体の構造とインジウム元素分析結果を併せて表6に示す。

【0098】

【表6】

表6

製造No	長鎖ジアルキル化合物			インジウム含有量 (重量%)	
		Y	Z	測定値	計算値
23	1,3-ジオクタデシル-2- (4-ブロモブチル)グリセリン	-O-(CH ₂) ₇		7.7	7.87
24	1,3-ジヘキサデシル-2- (4-ブロモブチル)グリセリン	-O-(CH ₂) ₇		7.8	7.79
25	1,2-ジドデシル-3- (2-ブロモエチル)グリセリン	-O-(CH ₂) ₇		8.7	8.82
26	1,2-ジドデシル-3- (10-ブロモデシル)グリセリン	-O-(CH ₂) ₉		8.1	8.12

【0099】製造例7 (製造No. 27)

(1) メチルビロボルフィリンエチルエステル (アルドリッヂ社製) 0.107 g (0.2 mmol) をジエチレングリコールジメチルエーテル 20 ml と 1,4-ジオキサン 20 ml の混合溶媒に溶かした。10重量%水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え、80°Cで10時間加熱した。溶媒留去後、塩化メチレンに溶かし、水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、シリカゲル／クロロホルムでカラム精製し紫色固体 5.8 mg (収率 5.7%) を得た。

【0100】精製物の¹H NMR (CDCl₃中、TM Sを基準 (0.00 ppm) とする。) 及び TLC 分析 (シリカゲル薄層、展開液クロロホルム／アセトン = 4/1) を行い、次に示す結果を得た。

【0101】¹H NMR: -3.7 ppm (s: 2H, N-H), 1.8~2.0 ppm (t: 6H, C-CH₃), 3.2~3.6 ppm (t: 2H, C-CH₂-CO), 3.9~4.5 (q: 6H, 2-ビロール-C₂-C), 10 ppm (s: 4H, C=CH-C)

TLC:

R_f 値: 0.81、シングルピーク

(2) メチルビロボルフィリンカルボン酸 0.061 g

(0.1 mmol)、ジクロヘキシルカルボジイミド 0.03 g (0.15 mmol)、ジメチルアミノビリジン 0.01 g、塩化メチレン 20 ml を氷冷下に 10 分間攪拌した。グルタミン酸ジドデシルエステル 0.05 g (0.1 mmol) を塩化メチレン 20 ml に溶かし添加した。氷冷下に 1 時間攪拌した後、不溶分を滤去し、滤液を水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲル／クロロホルムでカラム精製し紫色固体 6.3 mg (収率 6.3%) を得た。

【0102】精製物の¹H NMR (CDCl₃中、TM Sを基準 (0.00 ppm) とする。) 及び TLC 分析 (シリカゲル薄層、展開液クロロホルム／アセトン = 4/1) を行い、次に示す結果を得た。

【0103】¹H NMR: -3.7 ppm (s: 2H, N-H), 0.6~1.7 ppm (m: 4.6H, C-C H-C 及び C-CH₃), 1.8~2.0 ppm (t: 6H, C-CH₃), 2.1~2.7 ppm (m: 4H, CO-CH₂-CH₂), 3.2~3.5 ppm (t: 2H, C-CH₂-CO), 3.9~4.5 (m: 10H, 2-ビロール-CH₂-C 及び O-CH₂-C), 4.7~5.1 ppm (m: 1H, CO-C H-N), 10 ppm (s: 4H, C=CH-C)

TLC:

Rf 値: 0. 93、シングルピーク

(3) 上記で得られたポルフィリン 6.0 mg を製造例 1 と同様にしてインジウム錯体とした。青紫色固体 5.4 mg (収率 78%) を得た。

【O 104】 精製物の TLC 分析 (シリカゲル薄層、展開液クロロホルム/メタノール = 99/1) 及びインジウム元素分析 (ジクロロエタン溶媒で ICP 発光分析)

を行い、次に示す結果を得た。

【O 105】 TLC:

Rf 値: 0. 26、シングルピーク

インジウム元素分析:

インジウム含量: 10.3 重量% (計算値 10.25%) 得られたポルフィリン錯体の構造を表 7 に示す。

【O 106】

【表 7】

表 7

製造 No.	ポルフィリン/インジウム錯体の構造
27	

【O 107】 製造例 8 (製造 No. 28~31)

メチルビロボルフィリンカルボン酸 O. 051 g (O. 1 mmol)、ジシクロヘキシカルボジイミド O. 03 g (O. 15 mmol)、ジメチルアミノピリジン O. 01 g、塩化メチレン 20 ml を氷冷下に 10 分間攪拌した。そこに表 8 に示す疎水性有機化合物 O. 1 mmol を塩化メチレン 20 ml に溶かし添加した。氷冷下に 1 時間攪拌した後、不溶分を滤去し、滤液を水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲル/クロロ

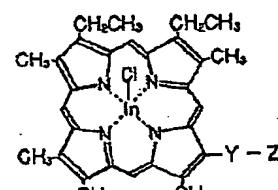
ホルムでカラム精製しポルフィリンを得た。得られたポルフィリン 6.0 mg を製造例 1 と同様にしてインジウム錯体とした。

【O 108】 精製物の構造とインジウム元素分析 (ジクロロエタン溶媒で ICP 発光分析) を併せて表 8 に示す。

【O 109】

【表 8】

表8

製造No	疎水性有機化合物			インジウム含有量 (重量%)	
		Y	Z	測定値	計算値
28	N-(4-ヒドロキシブチリル)ジオクタデシルアミン	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)-$ $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)-$	9.9	9.92
29	N-(カルボキシプロピオニル)グルタミン酸ジデシルアミド	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{NHOCH}_2\text{CH}_2-$ $(\text{CH}_2)_2\text{CNH}-$ $(\text{CH}_2)_2\text{CNH}-$	10.5	10.53
30	N-(4-ヒドロキシブチリル)-ビス(ラウロイルオキシエチル)アミン	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2)_2-$ $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2)_2-$	10.3	10.39
31	N-(カルボキシバレリル)アスパラギン酸ジデシルエステル	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ $(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$ $(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$	10.2	10.39

【0110】製造例9 (製造No. 32、比較例に用いる)

製造例1と同様にして、テトラフェニルポルフィリン(同仁化学製)100mgをインジウム錯体とした。収量105mg(85%)。得られた化合物の構造とインジウム元素分析(ジクロロエタン溶媒でICP発光分析)結果を表9に併せて示す。

【0111】製造例10 (製造No. 33、比較例に用いる)

21の三口セパララフラスコにプロピオン酸500mlを入れ、そこにp-ドデシルオキシベンズアルデヒド3.4g(O.115mmol)およびビロール7.6g(O.115mmol)を加えた。モーター攪拌下90分加熱還流した。溶液温度を100°Cまで下げた後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をカラム精製(クロロホルム、シリカゲル)した後、第2流出分を集めクロロホルム-エタノール(1:1)混合溶媒より再結晶し紫色鱗片状晶9.6g(収率25%)を得た。

【0112】更に上記で得られたポルフィリン100mgを製造例1と同様にしてインジウム錯体とし青紫色固体9.2mg(収率8.3%)を得た。得られた化合物の構造とインジウム元素分析(ジクロロエタン溶媒でICP

発光分析)結果を表9に併せて示す。

【0113】製造例11 (製造No. 34、比較例に用いる)

製造例1で得られたポルフィリンO.4g(O.36mmol)を酢酸100mlと共に200mlの三角フラスコに入れた。そこに酢酸ナトリウムO.23g(2.88mmol)と三塩化鉄O.233g(1.44mmol)を加え2時間加熱還流した。放冷後、酢酸を減圧留去した。残渣をクロロホルム溶液として塩酸で洗浄し溶媒を減圧留去した後カラム精製(シリカゲル、クロロホルム/アセトン(14/1))し紫色固体249mg(収率6.6%)を得た。得られた化合物の構造と鉄元素分析(ジクロロエタン溶媒でICP発光分析)結果を表9に併せて示す。

【0114】製造例12 (製造No. 35、比較例に用いる)

製造例1で得られたポルフィリンO.4g(O.36mmol)を酢酸100mlと共に200mlの三角フラスコに入れた。そこに酢酸ナトリウムO.23g(2.88mmol)と二塩化マンガン・4水塩O.285g(1.44mmol)を加え2時間加熱還流した。放冷後、酢酸を減圧留去した。残渣をクロロホルム溶液と

して塩酸で洗浄し溶媒を減圧留去した後カラム精製（シリカゲル、クロロホルム／アセトン（14/1））し深緑色固体210mg（収率49%）を得た。得られた化合物の構造とマンガン元素分析（ジクロロエタン溶媒で

表9

ICP発光分析）結果を表9に併せて示す。

【O116】

【表9】

製造No.	ポルフィリン／金属錯体の構造	金属含有量 (重量%)	
		測定値	計算値
32		15.0	15.09
33		7.5	7.68
34		3.8	3.84
35		4.6	4.56

【O116】実施例1

製造例1で得られたポルフィリン錯体（製造No. 1）を表10に示す量、ポリ塩化ビニル（重合度1000、

サン・アロー化学製）200mg及び可塑剤としてo-ニトロフェニルオクチルエーテル400mgをテトラヒドロフラン10mlに溶解させた後、直径6cmのガラ

ス製シャーレに流延した。溶媒を20°C大気圧の条件下で24時間かけて蒸発させ膜状物を得た。結果を表10に示す。

【O 117】

【表10】

表10

膜No.	ポルフィリン/金属錯体			膜の分散状態
	製造No.	量 (mg)	組成比 (重量%)	
1	1	500	83.3	相分離
2	1	100	16.7	均一分散
3	1	40	6.7	均一分散
4	1	10	1.7	均一分散
5	1	6	1.0	均一分散
比較膜1	32	10	1.7	相分離
比較膜2	32	5	0.8	均一分散
比較膜3	33	10	1.7	相分離
比較膜4	33	5	0.8	均一分散
比較膜5	34	40	6.7	均一分散
比較膜6	35	40	6.7	均一分散

【O 118】得られた膜状物をそれぞれ図1に示すように電極に装着した後、図2に示した装置により、種々の陰イオンについて、室温での濃度と電位差の関係を測定した。得られた結果より公知の方法 [G. J. Mood y, J. D. Thomas著, 宗森信, 日色和夫訳「イ

オン選択性電極」, 共立出版, 18ページ (1977) に記載の方法】により各陰イオンに対する塩素イオン選択係数を求めた。結果を表11にまとめて示す。

【O 119】

【表11】

表11

膜No.	各イオンに対するCl ⁻ 選択係数 (K _{Cl} , x)			
	SO ₄ ²⁻	HPO ₄ ²⁻	ClO ₄ ⁻	NO ₃ ⁻
1	0.0002	0.005	0.75	0.008
2	0.0002	0.004	0.72	0.006
3	0.0001	0.004	0.70	0.006
4	0.0003	0.004	0.77	0.007
5	0.0008	0.006	0.83	0.011
比較膜1	(測定不能)			
比較膜2	0.0014	0.012	0.95	0.023
比較膜3	(測定不能)			
比較膜4	0.0020	0.010	0.90	0.016
比較膜5	0.04	0.06	1×10 ⁵	110
比較膜6	0.002	0.004	580	2.9

【O 120】比較例1

製造例9で得られた直鎖疎水基を含有しないポルフィリ

ン/インジウム錯体 (製造No. 32)、製造例10で得られた対称的に直鎖疎水基を有するポルフィリン/イ

ンジウム錯体（製造No. 33）、製造例11で得られた疎水性有機基を有するポルフィリン／鉄錯体（製造No. 34）、製造例12で得られた疎水性有機基を有するポルフィリン／マンガン錯体（製造No. 35）をそれぞれ用いて実施例1全く同様に膜状物を得た。結果を表10に併せて示す。得られた膜状物を用いて実施例1と同様にして各陰イオンに対する塩素イオン選択性系数を求めた。結果を表11に併せて示す。

【0121】表10より明らかなように、本発明の陰イオン感応膜はポルフィリン環に非対称に導入された疎水性有機基により、1重量%から17重量%の範囲で相分離することなく膜中に分散可能である。これに対して、直鎖疎水基がないもの（比較膜1）、および対称的に直鎖疎水基が導入された（比較膜2）比較例のポルフィリン／インジウム錯体では、可塑剤への溶解性が不十分であるため、1重量%を越える含量では相分離を起こしている。

【0122】本実施例中のイオン選択性系数は、その値が小さいほど陰イオン感応膜の塩素イオンに対する選択性が良好であることを示している。表11よりわかるよう

に本発明の陰イオン感応膜を用いたイオン選択性電極は、生体液中に存在する硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオンに対する塩素イオンの選択性が優れており生体液中の塩素イオン濃度を正確に測定可能である。これに対して、中心金属として鉄を有する比較膜5、および中心金属としてマンガンを有する比較膜6ではこれらイオンに対する塩素イオンの選択性が不十分であるため生体液中の塩素イオンの正確な測定は不可能である。

【0123】実施例2

製造例2～8で得られたポルフィリン／インジウム錯体（製造No. 2～3.1）を表12に示す量、ポリ塩化ビニル（重合度1000、サン・アロー化学製）200mg及び可塑剤としてo-ニトロフェニルオクチルエーテル400mgをジクロロエタン10mlに溶解させた後、直径6cmのガラス製シャーレに流延した。溶媒を20°C大気圧の条件下で24時間かけて蒸発させ膜状物を得た。結果を表12に示した。

【0124】

【表12】

表12

膜No.	ポルフィリン/インジウム錯体			膜の分散状態
	製造No.	量 (mg)	組成比 (重量%)	
6	2	50	8.3	均一分散
7	3	60	10.0	均一分散
8	4	30	5.0	均一分散
9	5	70	11.7	均一分散
10	6	30	5.0	均一分散
11	7	20	3.3	均一分散
12	8	90	15.0	均一分散
13	9	50	8.3	均一分散
14	10	80	13.3	均一分散
15	11	40	6.7	均一分散
16	12	20	3.3	均一分散
17	13	60	10.0	均一分散
18	14	30	5.0	均一分散
19	15	50	8.3	均一分散
20	16	70	11.7	均一分散
21	17	100	16.7	均一分散
22	18	40	6.7	均一分散
23	19	80	13.3	均一分散
24	20	60	10.0	均一分散
25	21	70	11.7	均一分散
26	22	30	5.0	均一分散
27	23	50	8.3	均一分散
28	24	20	3.3	均一分散
29	25	40	6.7	均一分散
30	26	80	13.3	均一分散
31	27	30	5.0	均一分散
32	28	40	6.7	均一分散
33	29	70	11.7	均一分散
34	30	50	8.3	均一分散
35	31	20	3.3	均一分散

【0126】表12より明らかなように、本発明の陰イオン感応膜はポルフィリンに非対称に導入された疎水性有機基により、相分離することなく膜中に分散可能である。

【0126】待られた膜状物について実施例1と同様に

して各陰イオンに対する塩素イオン選択性を求めた。
結果を表13に示す。

【0127】

【表13】

表13

膜No.	各イオンに対するCI-選択性係数 (KCl, x)			
	SO ₄ ²⁻	HPO ₄ ²⁻	ClO ₄ ⁻	NO ₃ ⁻
6	0.0002	0.005	0.70	0.006
7	0.0003	0.007	0.75	0.011
8	0.0001	0.004	0.66	0.007
9	0.0002	0.005	0.72	0.009
10	0.0002	0.004	0.74	0.008
11	0.0003	0.008	0.80	0.012
12	0.0001	0.005	0.68	0.005
13	0.0002	0.009	0.73	0.007
14	0.0001	0.003	0.70	0.005
15	0.0001	0.004	0.65	0.008
16	0.0003	0.008	0.84	0.010
17	0.0002	0.006	0.80	0.008
18	0.0002	0.005	0.74	0.007
19	0.0001	0.003	0.68	0.006
20	0.0003	0.006	0.79	0.011
21	0.0001	0.004	0.64	0.005
22	0.0002	0.005	0.71	0.008
23	0.0004	0.008	0.83	0.010
24	0.0002	0.007	0.69	0.007
25	0.0003	0.006	0.70	0.009
26	0.0001	0.004	0.67	0.005
27	0.0002	0.005	0.75	0.006
28	0.0001	0.003	0.60	0.008
29	0.0003	0.007	0.81	0.013
30	0.0002	0.004	0.72	0.010
31	0.0002	0.006	0.69	0.008
31	0.0004	0.009	0.84	0.012
33	0.0001	0.004	0.65	0.006
34	0.0002	0.005	0.70	0.009
35	0.0003	0.008	0.78	0.007

【0128】表13よりわかるように本発明の陰イオン感応膜を用いたイオン選択性電極は、生体液中に存在する硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオンに対する塩素イオンの選択性が優れており生体液中の塩素イオン濃度の測定に好適である。

【0129】実施例3

製造例6で得られたポルフィリン／インジウム錯体（製造No. 22）を40mg、表14に示す高分子化合物

を表14に示す量及び表14に示す可塑剤を表14に示す量テトラヒドロフラン10mlに溶解させた後、直径6cmのガラス製シャーレに流延した。溶媒を20°C大気圧の条件下で蒸発させ膜状物を得た。結果を表14に示す。

【0130】

【表14】

表14

膜No.	高分子化合物		可塑剤		ポルフィリン/金属錯体	膜の分散状態
	名称	量(mg)	名称	量(mg)		
36	ポリ塩化ビニル	200	ジオクチルアジペート	600	5.0	均一分散
37	ポリ塩化ビニル	200	ジオクチルアジペート	500	5.7	均一分散
38	ポリ塩化ビニル	200	ジオクチルアジペート	200	10.0	均一分散
39	ポリ塩化ビニル	200	ジオクチルフタレート	400	6.7	均一分散
40	ポリ塩化ビニル	200	ジオクチルセバケート	300	8.0	均一分散
41	ポリ塩化ビニル	200	オルトリオウニカルコニカル	400	6.7	均一分散
42	ポリ塩化ビニリデン	200	オルトリオウニカルコニカル	300	8.0	均一分散
43	ポリスチレン	200	ジブチルフタレート	200	10.0	均一分散
44	ポリメタクリル酸メチル	200	ジオクチルセバケート	200	10.0	均一分散
45	ポリメタクリル酸エチル	200	ジオクチルアジペート	200	10.0	均一分散

【0131】表14より明らかなように、本発明の陰イオン感応膜はポルフィリンに非対称に導入された珠水性有機基により、相分離することなく膜中に分散可能である。

【0132】得られた膜状物について実施例1と同様に

して各陰イオンに対する塩素イオン選択性係数を求めた。結果を表15にまとめて示す。

【0133】

【表15】

表15

膜No.	各イオンに対するCI ⁻ 選択性係数 (KCl, x)			
	SO ₄ ²⁻	HPO ₄ ²⁻	ClO ₄ ⁻	NO ₃ ⁻
36	0.0003	0.006	0.03	0.003
37	0.0002	0.004	0.02	0.002
38	0.0001	0.007	0.04	0.004
39	0.0003	0.004	0.03	0.002
40	0.0004	0.006	0.04	0.005
41	0.0002	0.005	0.68	0.008
42	0.0003	0.008	0.73	0.007
43	0.0004	0.004	0.08	0.004
44	0.0003	0.006	0.09	0.006
45	0.0005	0.005	0.13	0.007

【0134】表15よりわかるように本発明の陰イオン感応膜を用いたイオン選択性電極は、生体液中に存在する硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオンに対する塩素イオンの選択性が優れており生体液中の塩素イオン濃度の測定に適当である。

【0135】実施例4

実施例1～3で用いた陰イオン感応膜及び比較例の膜をそれぞれ図1に示すように電極に接着した後、図2に示

した装置により、初期のクロルイオン応答性 (10.0 mMの塩化ナトリウム水溶液を試料溶液とした時の膜電位と、10.0 mMの塩化ナトリウム水溶液を試料溶液とした時の膜電位の差の絶対値) を測定した。長期に渡るイオン選択性電極の安定性を検討するため、37°Cのトリス-リン酸緩衝液中に1年間浸漬した後、再びクロルイオン応答性を測定した。浸漬前後のクロルイオン応答性を表16に併せて示した。

【0136】

【表16】

表16

膜No.	クロルイオン応答性		膜No.	クロルイオン応答性	
	初期(mV)	差温後(mV)		初期(mV)	差温後(mV)
1	66.8	62.9	25	64.3	61.0
2	72.5	69.1	26	62.6	58.4
3	60.5	56.7	27	65.6	62.4
4	59.8	55.2	28	66.1	62.7
5	64.1	60.5	29	72.1	68.4
6	63.3	58.7	30	65.8	62.3
7	62.8	58.0	31	72.1	67.1
8	59.6	55.2	32	72.3	68.8
9	71.2	67.9	33	60.5	57.3
10	62.9	59.2	34	62.2	58.2
11	64.4	59.3	35	66.9	63.5
12	72.5	67.4	36	64.0	60.7
13	67.0	62.3	37	60.2	56.8
14	70.4	66.9	38	64.2	59.3
15	73.3	69.5	39	67.1	63.5
16	60.4	56.7	40	70.9	67.7
17	74.4	69.9	41	73.7	69.5
18	68.5	65.3	42	74.0	69.6
19	66.7	62.9	43	60.1	56.1
20	61.0	57.4	44	61.8	57.1
21	67.8	63.5	45	72.7	68.7
22	68.5	65.3	比較膜2	59.8	31.6
23	63.5	58.8	比較膜4	73.2	39.3
24	61.1	57.2			

【0137】比較例2

比較例1で用いた比較膜の中で相分離を起こしていない
比較膜2、比較膜4を用いて実施例4と同様にして長期
に渡るイオン選択性電極の安定性を検討した。結果を表
16に併せて示す。

【0138】表16より明らかなように、ポルフィリン
/インジウム錯体の含量が少ない比較膜ではクロルイオ
ンに対する感度が低下しているのに対して、本発明の陰
イオン感応膜は長期に渡って安定なクロルイオン応答性
を有している。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の陰イオン感応膜を用いるイオン選択性電極の一例の構成を示す断面図である。

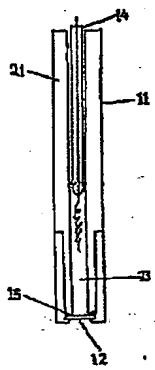
【図2】 図1のイオン選択性電極を用いて電位差を測

定する装置の説明図である。

【符号の説明】

- 11 電極筒体
- 12 陰イオン感応膜
- 13 内部電解液
- 14 内部基準電極
- 15 オーリング
- 21 イオン選択性電極
- 22 塩橋
- 23 試料溶液
- 24 比較電極
- 25 エレクトロメーター
- 26 鮎和塩化カリウム水溶液
- 27 記録計

【図1】



【図2】

